急性心肌梗死早期脑钠肽浓度的动态演变规律及其对心力衰竭的诊断价值

李慧娣,向定成,张金霞,段天兵,龙 锋,李爱敏
广州军区广州总医院心血管内科,广东 广州 510010

摘要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)早期脑钠肽(BNP)浓度的动态演变规律及各个时间点BNP浓度对当时心力衰竭的诊断价值。**方法** 以2016年1月1日~2016年7月31日就诊于广州军区广州总医院心内科并于发病12 h内行急诊经皮冠脉介入治疗术(PCI)的AMI患者为研究对象,床边检测术后1 h内、发病12、20、24和48 h静脉血BNP浓度,并记录各时间点的心功能诊断,按照48 h内BNP峰值浓度是否大于400 pg/mL分为BNP峰值升高组(>400 pg/mL)和BNP峰值大致正常组(≤400 pg/mL)。**结果** 本研究共入选70例患者,发病48 h内BNP呈现先上升后下降的单峰趋势,Friedman M检验提示5个时间点的BNP浓度差异有统计学意义(χ^2=141.7,P<0.05),两两比较结果显示发病20 h和发病24 h的BNP浓度差异无统计学意义(χ^2=0.173,P>0.05),而其他时间点两两比较均可见统计学差异(P<0.05),达峰时间为发病20~24 h。与BNP峰值大致正常组(n=47)相比,BNP峰值升高组(n=23)的年龄大、体质量指数小、再灌注时间长、前壁心肌梗死比例及住院期间并发肺部感染的比例高,差异均有统计学意义(P<0.05)。二分类逻辑回归显示,年龄、体质量指数和前壁心肌梗死与BNP峰值浓度升高独立相关。ROC曲线分析提示,术后1 h内的BNP浓度对心力衰竭发生与否无诊断作用(P>0.05),发病12、20、24、48 h的BNP对心衰有诊断价值(P<0.05),曲线下面积分别为0.860、0.786、0.768和0.863,最佳分界值分别为156.5、313.7、240.9和285.9 pg/mL。**结论** AMI早期BNP呈先升高后下降的单峰趋势,并于发病20~24 h达到峰值,发病后不同时间点BNP对当时心衰的诊断价值存在差异。
关键词:急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入诊疗术;脑钠肽;心力衰竭

Dynamic changes of brain natriuretic peptide concentration and its diagnostic value for heart failure in early phase of acute myocardial infarction

LI Huidi, XIANG Dingcheng, ZHANG Jinxia, DUAN Tianbing, LONG Feng, LI Aimin
Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China

Abstract: Objective To explore the dynamic changes in brain natriuretic peptide (BNP) concentration and the diagnostic value of BNP for heart failure at different time points in the early phase of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** AMI patients who were admitted in our department between January 1, 2016 and July 31, 2016 and underwent emergency percutaneous coronary intervention (PCI) within 12 h after onset were enrolled in this study. All the patients received bedside examinations of BNP concentration and clinical cardiac function within 1 h after PCI and at 12, 20, 24 and 48 h after the onset of AMI. According to the peak BNP concentration, the patients were divided into high peak BNP group (>400 pg/mL) and normal peak BNP group (≤400 pg/mL). **Results** Seventy patients were enrolled in the study. Within 48 h after AMI onset, BNP concentration variations followed a pattern of an initial increase till reaching the peak concentration at 20 to 24 h, with subsequent gradual decrease. BNP concentrations differed significantly among the indicated time points (χ^2=141.7, P<0.05) except for those between 20 h and 24 h (χ^2=0.173, P>0.05). Compared with those in normal peak BNP group, the patients in high peak BNP group had an older age, a lower BMI, a longer time to perfusion, and a higher likeliness of anterior myocardial infarction and pulmonary infection (P<0.05). Logistic regression analysis showed that age, BMI and anterior myocardial infarction were independently associated with the increase of peak BNP concentration. ROC curve analysis showed that BNP concentration within 1 h after emergency PCI was unable to diagnose heart failure at that time (P>0.05), while BNP concentrations at 12, 20, 24 and 48 h after AMI onset had significant diagnostic values for heart failure (P<0.05) with areas under ROC of 0.860, 0.786, 0.768 and 0.863, and optimal cutoff values of 156.5, 313.7, 240.9 and 285.9 pg/mL, respectively. **Conclusions** BNP concentration increases first and then decreases in the early phase of AMI, and the peak concentration occurs at 20-24 h after the onset. The diagnostic values of BNP concentrations at different time points also vary.
Keywords: brain natriuretic peptide; acute myocardial infarction; emergency coronary artery interventional therapy; cardiac function

急诊经皮冠状动脉介入诊疗术(PCI)的广泛应用显著降低了急性心肌梗死(AMI)患者的死亡率[1-2],但术后发生的心力衰竭(简称心衰)严重影响了血运重建后患者的获益[3-4]。在合适的时间窗内尽早识别AMI后心衰的发生并对其进行干预,是改善患者预后的关键[5]。

脑钠肽(BNP)是目前诊断急性心衰的血液学金标准[6]，在心肌缺血、心室容量负荷以及室壁张力增加时大量合成和分泌[7]，与心衰的严重程度有关，是心衰诊断和预后评估的客观指标。关于AMI早期BNP的浓度变化规律及影响BNP峰值浓度的因素，国内外研究报道甚少，关于AMI后早期BNP浓度与心衰是否相关尚有争议[8]，此时的BNP浓度对心衰的诊断价值是否与检测时间有关也尚未明确。因此，本研究旨在探索AMI患者接受急诊经皮冠状动脉介入诊疗术(PCI)后早期BNP浓度的动态演变规律，并明确影响BNP峰值浓度的主要因素，评估不同时间点BNP对急性心衰的诊断价值，寻找AMI后早期BNP诊断心衰的合适时间窗及最佳临界值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2016年1月1日~2016年7月31日就诊于广州军区广州总医院心内科的AMI患者为研究对象，所有病例均行急诊PCI术。入选标准：年龄≥18岁；再灌注时间(发病至球囊扩张时间)<12 h；明确诊断为AMI；同意参加本研究。AMI诊断标准参考第三版心肌梗死全球统一定义[9]。排除标准：合并陈旧性心肌梗死的患者；合并慢性心力衰竭的患者；合并各种原因引起的肺动脉高压、肺源性心脏病或严重的肝、肾功能不全及颅脑疾病的患者。

所有入选患者均严格按照当前AMI指南进行规范的冠心病二级预防治疗，出现肺部感染、房颤、心力衰竭等并发症时及时予以对症治疗。

1.2 临床数据收集

1.2.1 一般资料 收集并记录入选患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、心绞痛、吸烟史)、再灌注时间(发病至球囊扩张时间)、肌钙蛋白I、估算的肾小球滤过率(eGFR)、住院期间药物治疗方案等资料，eGFR采用改良MDRD公式[10]计算，eGFR[mL/(min·1.73m^2)]=186×[血肌酐(μmol/L)×0.0113]$^{-1.154}$×年龄$^{-0.203}$×(0.742女性)×(1.233中国人)。

术后1 h内、发病12、20、24、48 h各时间点对患者临床心功能进行评估，评价其是否当时出现心衰。AMI患者急性心力衰竭诊断主要依据临床表现及体格检查[11]：①新发的心力衰竭典型临床表现(如疲乏及不同程度的呼吸困难)；②心率加快，或出现奔马律，下1/2肺野可闻及湿罗音(住院期间心功能Killip II级或以上)；③或胸部X线显示肺淤血、肺水肿、胸腔积液；④或心源性休克。

1.2.2 脑钠肽检测 术后1 h内、发病12、20、24、48 h采集外周静脉血，床旁快速检测全血BNP浓度(分别计为P1~P5)，检测方法采用免疫荧光法，试剂盒及检测仪器由深圳微点生物技术有限公司提供，真空采血管以依地酸二钠(EDTA)为抗凝剂；采血2 h内在常温下检测，15 min内显示结果，测定浓度范围为5~5000 pg/mL。

1.2.3 分组标准 各病人的BNP峰值浓度定义为发病48h内出现的最高浓度，根据其是否大于400 pg/mL分为BNP峰值升高组(BNP>400 pg/mL)和BNP峰值大致正常组(BNP≤400 pg/mL)。

1.3 统计学分析处理

所有数据均采用SPSS 20.0软件进行分析，计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ^2检验；符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用独立样本t检验；不满足正态分布的计量资料以M(Q_1~Q_3)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。不同时间点BNP的浓度差异用Friedman M检验进行分析。采用逻辑回归模型分析BNP峰值浓度升高的独立相关因素，计算OR值及其95%可信区间。受试者工作特征曲线(ROC)分析方法评价各时间点BNP对急性心力衰竭的诊断价值，以及确定其最佳临界值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共入选符合入选标准和不符合排除标准的AMI患者70例，其中男61例，女9例，年龄55.7±12.4岁；再灌注时间距离发病6.3±2.9 h，第1次BNP抽血时间距离发病7.2±2.8 h；急性前壁心肌梗死40例，急性非前壁心肌梗死30例，既往心绞痛病史31例，合并高血压22例，合并糖尿病20例，合并高脂血症40例，吸烟者55例。根据BNP峰值情况，分成BNP峰值升高组27例，BNP峰值大致正常组43例。

2.1 AMI后BNP浓度的动态演变规律

AMI患者术后1 h内即发病7.2±2.8 h的BNP浓度为23.0(5.0~60.2)pg/mL，后逐渐上升，发病12 h为114.4(47.3~176.2)pg/mL，发病20 h为281.0(161.8~412.7)pg/mL，发病24 h达到峰值306.5(181.4~450.4)pg/mL后开始下降，发病48 h下降至189.8(102.2~380.0)pg/mL。AMI发病48 h内BNP总体上呈现先上升后下降的单峰趋势。应用Friedman M检验提示5个时间点的BNP浓度差异有统计学意义(χ^2=141.7，P<0.05)，两两比较结果显示发病20 h和发病24 h的BNP浓度差异无统计学意义(χ^2=0.173，P>0.05)，而其他时间点两两比较均可见统计学差异(P<0.05)，因此AMI发病48 h内，BNP于发病20~24 h达到峰值浓度(图1)。

2.2 BNP峰值升高组和BNP峰值大致正常组一般资料比较

与BNP峰值大致正常组相比，BNP峰值升高组的年龄较大、BMI较小、再灌注时间较长、前壁AMI及住院期间并发肺部感染的比例较高，差异有统计学意义

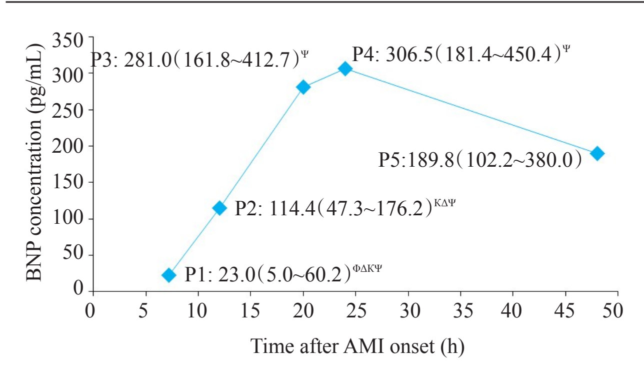


图1 AMI患者BNP浓度中位数随时间变化的规律及不同时间点血浆BNP水平比较

Fig.1 Variations of median BNP concentrations with time in patients with AMI. $^{\Phi}P<0.05$ *vs* P2; $^{\Delta}P<0.05$ *vs* P3; $^{\kappa}P<0.05$ *vs* P4; $^{\Psi}P<0.05$ *vs* P5.

($P<0.05$)。在性别、eGFR、TnI、急性心肌梗死类型、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、心绞痛、吸烟)、住院期间房颤发生率、住院期间合并用药(洋地黄、多巴胺、β受体阻滞剂、ACEI/ARB)等方面两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.3 影响BNP峰值升高的因素

二分类逻辑回归(前进法)分析结果提示年龄(OR:1.088,95%CI:1.026~1.153,$P=0.005$)、BMI(OR:0.733,95%CI:0.579~0.929,$P=0.01$)和前壁心肌梗死(OR:3.616,95%CI:1.005~13.016,$P=0.049$)为BNP峰值升高的独立影响因素。

2.4 ROC曲线分析各时间点BNP浓度对心衰的诊断价值

ROC曲线分析提示AMI患者术后1 h所测得BNP浓度对于当时心衰与否不具有诊断价值($P>0.05$);发病12、20、24、48 h的BNP对当时心衰具有诊断价值,曲线下面积(AUC)均在0.768以上($P<0.001$),诊断当时发生心衰的最佳临界值分别为156.50、313.71、240.91、285.89 pg/mL,敏感度均在75.0%以上,特异度均在50.0%以上(表2)。

3 讨论

AMI发生后心肌缺血、坏死导致收缩力减弱、顺应性下降,出现心肌牵张、心率加快,心房心室容量及室壁张力负荷增大,引起BNP爆发性合成和分泌,因此AMI后检测BNP浓度对临床工作具有重要指导意义[12],但检测时间过早,BNP尚未升高,增加了检测次数,降低了检测效率;检测时间过晚,患者已经出现临床症状,使得干预措施延迟,不仅影响患者预后,而且增加医疗费用。探索AMI患者急诊PCI术后早期BNP的动态演变规律、BNP峰值浓度的影响因素和发病后不同时间点BNP对急性心衰的诊断价值,可以提高BNP检测效率,为早期识别心衰、尽早启动抗心衰治疗提供依据。

本研究发现BNP浓度在AMI发病后到术后1 h呈缓慢升高,后升高速度逐渐加快,在发病12~20 h升高速度最快,随后在发病20~24 h升高速度放缓,并在发病24 h达到峰值后开始缓慢下降。这种趋势可能与AMI后BNP特殊的合成分泌机制相关,既往研究证实正常人体内只有少量的BNP存在,且以BNP前体(proBNP)的形式储存在心房的分泌颗粒中,血循环中BNP稳定在10 pg/mL以下[13],在AMI早期BNP的升高主要为心房分泌颗粒中的少量proBNP快速裂解后释放入血,后期主要为心肌坏死后梗死区域和非梗死区域的心肌收缩不协调,导致左心室舒张末期压力增高,心室容量负荷和室壁张力增加,刺激了心室大量合成和释放BNP[14],因此AMI后BNP浓度升高呈先缓慢后加快。金霞等[15]检测了40例AMI患者发病2、4、6、24 h的血浆BNP浓度,发现BNP浓度随发病时间的延长而增高并在24 h达到峰值489.9±244.73 pg/mL。Morita等[16]动态检测50例AMI患者发病7 d内的BNP浓度,发现其变化曲线呈单峰和双峰2种模式,单峰模式在发病后20.3±1.5 h达到高峰244±45 pg/mL;双峰模式在发病后19.5±1.4 h达到第1个高峰382±43 pg/mL,在第5±1天达到第2个高峰416±68 pg/mL。以上两项研究达峰时间与本研究基本一致,但在峰值浓度方面存在差异,除Morita研究中单峰模式下略低于本研究,其余均高于本研究,可能由于PCI治疗率、入选人群和BNP检测方法差异造成。但本研究与Morita研究相比,只检测发病48 h内的BNP浓度,在7 d或更长时间范围内,BNP是否出现第2峰尚不清楚,有待进一步研究。BNP动态曲线提示接受急诊PCI的AMI患者发病后20~24 h BNP达到峰值,在此时间窗内检测BNP可能更能反映实际心功能情况,提高BNP诊断心衰的效率。

我们在研究AMI早期BNP峰值浓度的影响因素时,发现高龄及低BMI影响BNP峰值,目前尚未见类似研究,既往研究多集中在探讨影响正常或心衰人群中基础BNP浓度的因素。Hamada和Harada等[17-18]分别发现在正常和心功能下降人群中随着年龄的增长,心室顺应性下降,心功能储备差,BNP基础水平升高。另外,多个研究[19-20]显示BMI或肥胖与血浆BNP浓度呈逆相关,有学者[21]认为这是由于肥胖者体内脂肪组织较非肥胖者多,而利钠肽受体分布于脂肪细胞表面,肥胖者体内利钠肽受体浓度较高,因此BNP清除较快,水平较低。这些研究证明高龄和低BMI的病人基础BNP浓度较高,而本研究证明高龄和低BMI同样影响AMI后BNP变化的峰值,而它们是通过影响BNP基础值最终影响BNP峰值,还是通过影响BNP升高幅度最终影响BNP峰值,目前尚不得知,有待我们进一步挖掘。我们的研究同时发现前壁心肌梗死亦影响着BNP峰值,这可能

表1 BNP峰值升高组和BNP峰值大致正常组一般资料的比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between high BNP group and normal BNP group

Variable	Peak BNP>400 group (*n*=27)	Peak BNP≤400 group (*n*=43)	χ^2 or *t* or Z	*P*
Gender [(male, *n* (%)]	21 (77.8)	40 (93.0)	2.114	0.137
Age (year)	62.8±11.2	51.3±11.0	4.234	<0.001*
BMI (kg/m^2)	21.87±3.07	24.95±3.31	-4.142	<0.001*
eGFR [mL/(min·1.73 m^2)]	112.8±27.9	124.3±30.4	-1.587	0.117
TnI [ng/mL, M (Q_1-Q_3)]	8.14 (1.42-23.4)	3.46 (0.62-29.1)	-0.944	0.345
Time to reperfusion (h)	7.2±3.1	5.7±2.7	2.173	0.033*
STEMI (%)	26 (96.3)	37 (86.0)	0.965	0.326
Anterior infarction (%)	20 (74.1)	21 (48.8)	4.353	0.037*
Past medical history				
Hypertension [*n* (%)]	6 (22.2)	16 (37.2)	1.729	0.189
Diabetes [*n* (%)]	10 (37.0)	10 (23.3)	1.543	0.214
Hyperlipidemia [*n* (%)]	15 (55.6)	25 (58.1)	0.045	0.832
Smoking [*n* (%)]	21 (77.8)	34 (79.1)	0.016	0.898
Angina pectoris [*n* (%)]	12 (44.4)	19 (44.2)	<0.001	0.983
Complication				
Pulmonary infection [*n* (%)]	10 (37.0)	6 (14.0)	5.012	0.025*
Atrial fibrillation [*n* (%)]	1 (3.7%)	1 (2.3)	<0.001	1
Combined medication				
Digitalis [*n* (%)]	7 (25.9)	9 (20.9)	0.235	0.628
Dopamine [*n* (%)]	2 (7.4)	6 (14.0)	0.204	0.651
Diuretic [*n* (%)]	12 (44.4)	14 (32.6)	1.004	0.316
Beta blocker [*n* (%)]	40 (93.0)	25 (92.6)	<0.001	1
ACEI/ARB [*n* (%)]	27 (100)	41 (95.3)	0.160	0.689

*P<0.05; BMI: Body Mass Index; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; TnI: Troponin I; STEMI: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ARB: Angiotensin II Receptor Blockage.

表2 各时间点BNP浓度诊断心衰的受试者工作特征曲线

Tab.2 Receiver-operating characteristic curve analyses of BNP at each time point for diagnosing heart failure

BNP	AUC (95%CI)	*P*	Cut-off value (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1 h after PPCI	0.705 (0.472-0.939)	0.173	50.30	0.750	0.714
12 h after onset	0.860 (0.749-0.971)	<0.001	156.50	0.818	0.814
20 h after onset	0.786 (0.675-0.897)	<0.001	313.71	0.773	0.708
24 h after onset	0.768 (0.654-0.882)	<0.001	240.91	0.875	0.500
48 h after onset	0.863 (0.770-0.956)	<0.001	285.89	0.800	0.860

AUC: Area under ROC curve; 95% CI: 95% Confidence Interval. Cut-off value: The point where Youden index is maximum, Youden index=Sensitivity+Specificity-1.

是由于前壁心肌在心脏泵血中的关键作用[22]，前壁心肌梗死发生后，室壁机械张力的改变较下壁明显，刺激心室肌细胞合成分泌BNP较多，故前壁AMI患者的BNP浓度明显比非前壁AMI高。因此，对于年老、体型消瘦的、心梗部位为前壁的AMI患者即使心功能尚好，BNP浓度也可能处于较高水平，而对于年轻、肥胖、非前壁心肌梗死患者，不能仅凭BNP未明显升高就排除急性心衰，造成漏诊。

本研究应用ROC曲线分析发现发病12、20、24、48 h的BNP均能诊断当时是否发生心衰，且其最佳临界值存在差异，而术后1 h内的BNP对心衰没有诊断价值。AMI后BNP的升高机制是心脏收缩功能受损后左室舒

张末期压升高、心房压力升高,刺激梗死区域和非梗死区域交界处的残存的缺血缺氧的心肌细胞合成并分泌BNP[23],是继发于血流动力学改变之后延迟出现的一个心功能代偿性指标。因此,临床上在AMI超早期应用BNP进行早期心衰的诊断,诊断效能可能较低[24],容易漏诊,临床医生应以临床依据为主,更多地从临床角度密切观察症状、体征评估心功能,避免造成误诊或漏诊,且因BNP在AMI后呈动态演变[25],不同时间点BNP浓度存在差异,临床诊断心衰时应结合临床表现和参考不同时间点临界值对心衰进行诊断,以精确评估心功能真实情况。

本研究存在局限性:纳入的病例数较少;入选患者均进行正规药物治疗,血浆BNP水平可能受某些药物影响;心脏超声等无创检查及右心漂浮导管等有创检查可以更准确评价心脏功能,本研究中未能在各时间点进行这部分检查。

参考文献:

[1] Weipert KF, Bauer T, Nef HM, et al. Use and outcome of thrombus aspiration in patients with primary PCI for acute ST-elevation myocardial infarction: results from the multinational Euro Heart Survey PCI Registry[J]. Heart Vessels, 2016, 31(9): 1438-45.

[2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-8.

[3] Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano MA, et al. Mortality associated with heart failure after myocardial infarction a contemporary community perspective[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(1): e002460.

[4] Sulo G, Igland J, Nygard O, et al. Prognostic impact of In-Hospital and postdischarge heart failure in patients with acute myocardial infarction: a nationwide analysis using data from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) project[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3): e005277.

[5] Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(5): 1086-93.

[6] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10): 1037-147.

[7] Calzetta L, Orlandi A, Page C, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker[J]. Int J Cardiol, 2016, 221: 1031-8.

[8] Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome[J].Clin Lab Med, 2014, 34(1): 43-58.

[9] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2551-67.

[10] 全国eGFR课题协作组. MDRD方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-95.

[11] [1]中华医学会心血管病学分会;[2]中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 42(24): 3-10.

[12] Karlstrom P, Johansson P, Dahlstrom U, et al. The impact of time to heart failure diagnosis on outcomes in patients tailored for heart failure treatment by use of natriuretic peptides. Results from the UPSTEP study[J]. Int J Cardiol, 2017, 236: 315-20.

[13] Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation[J]. Am Heart J, 2002, 144(5): 834-9.

[14] Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Cardiomyocyte injury induced by hemodynamic cardiac stress: Differential release of cardiac biomarkers[J]. Clin Biochem, 2015, 48(18): 1225-9.

[15] 金 霞, 马晶茹. 急性心肌梗死早期血浆脑钠肽水平的变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 323-5.

[16] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1993, 88(1): 82-91.

[17] Hamada M, Shigematsu Y, Takezaki M, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration[J]. Int J Cardiol, 2017, 228: 599-604.

[18] Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F, et al. B-Type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction-relevance to age related left ventricular modeling in Japanese[J]. Circ J, 2017, 81(7): 1006-13.

[19] Khalid U, Wruck LM, Quibrera PM, et al. BNP and obesity in acute decompensated heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction: The Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study[J]. Int J Cardiol, 2017, 233: 61-6.

[20] Chen SF, Li YJ, Song HM, et al. Impact of protein nutritional status on plasma BNP in elderly patients[J]. J Nutr Health Aging, 2016, 20(9): 937-43.

[21] Ndumele CE, Matsushita K, Sang YY, et al. N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Circulation, 2016, 133(7): 631-8.

[22] Spinelli L, Stabile E, Giugliano G, et al. Intramyocardial dissecting hematoma in anterior wall ST elevation myocardial infarction: impact on left ventricular remodeling and prognosis [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, [Epub ahead of print].

[23] Durak-Nalbantic A, Dzubur A, Dilic M, et al. Brain natriuretic peptide release in acute myocardial infarction[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2012, 12(3): 164-8.

[24] Omar HR, Guglin M. A single BNP measurement in acute heart failure does not reflect the degree of congestion[J]. J Crit Care, 2016, 33: 262-5.

[25] Pesaro AE, Katz M, Caixeta AA, et al. Prognostic value of serial brain natriuretic peptide measurements in patients with acute myocardial infarction[J]. Cardiology, 2015, 131(2): 116-21.